

PRINCÍPIOS ATIVOS EXTRAÍDOS DO VENENO DE ANIMAIS

Rafael Gozzi da Silva¹
Alcione Silva de Carvalho²
Leonardo Guimarães de Andrade³

RESUMO: Princípios ativos extraídos do veneno de animais representam uma área fascinante da biomedicina e farmacologia. Vários compostos ativos encontrados nos venenos de cobras, esponjas, aranhas e outros animais possuem propriedades terapêuticas únicas. Por exemplo, o captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) usado para tratar hipertensão, foi desenvolvido a partir de uma proteína encontrada no veneno da jararaca. Tem como **objetivo** investigar o potencial terapêutico dos medicamentos extraídos do veneno de animais e sua aplicabilidade. Pesquisas também exploram venenos de esponjas, anfíbios, aracnídeos, entre outros que serão abordados neste artigo. A **metodologia** deste estudo consistirá em uma revisão sistemática da literatura científica. Este campo de estudo destaca a biodiversidade como um recurso crucial para a descoberta de novos medicamentos, revelando a importância da conservação das espécies. A pesquisa e desenvolvimento de medicamentos extraídos de veneno de animais têm despertado grande interesse devido ao potencial terapêutico dessas substâncias. Este artigo aborda a importância dessa área, destacando os avanços recentes e os desafios enfrentados pelos pesquisadores nesse campo promissor da biomedicina. **Concluimos** que a transformação de toxinas venenosas em terapias eficazes ilustra a engenhosidade da natureza e a capacidade humana de aproveitar essas moléculas.

Palavras-chave: Veneno. Princípio Ativo. Animais. Peçonha.

ABSTRACT: Active principles extracted from animal venom represent a fascinating area of biomedicine and pharmacology. Various active compounds found in the venoms of snakes, sponges, spiders, and other animals possess unique therapeutic properties. For example, captopril, an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor used to treat hypertension, was developed from a protein found in the venom of the Brazilian pit viper. This study aims to investigate the therapeutic potential of medications derived from animal venom and their applicability. Research also explores venoms from sponges, amphibians, arachnids, among others, which will be addressed in this article. The methodology of this study will consist of a systematic review of the scientific literature. This field of study highlights biodiversity as a crucial resource for the discovery of new medications, revealing the importance of species conservation. The research and development of drugs derived from animal venom have garnered great interest due to the therapeutic potential of these substances. This article discusses the importance of this area, highlighting recent advances and the challenges faced by researchers in this promising field of biomedicine. We conclude that the transformation of poisonous toxins into effective therapies illustrates the ingenuity of nature and the human ability to harness these molecules.

Keywords: Poison. Active Principle. Animals. Venom.

¹Farmacêutico Universidade Iguazu-UNIG.

²Doutora em Ciências. Universidade Federal do Rio de Janeiro UFRJ.

³Enfermeiro Cirurgião Dentista, Mestre em Parasitologia Mestre em Ciência Ambiental. Professor de Cursos e Curso Modalidade EAD na Universidade Iguazu-UNIG.

1. Objetivo Geral

Este estudo tem como objetivo investigar o potencial terapêutico dos medicamentos extraídos do veneno de animais e sua aplicabilidade no tratamento de diversas condições médicas, investigar e avaliar o seu potencial terapêutico. Analisando suas aplicações clínicas, mecanismos de ação e os desafios associados ao seu uso. Este artigo pretende fornecer uma visão abrangente sobre como os compostos bioativos encontrados nos venenos dos animais que podem ser explorados para tratamento de diversas doenças, contribuindo para o avanço da farmacologia e para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas.

2. Objetivos Específicos

1. Analisar as propriedades farmacológicas de diferentes tipos de venenos de animais.
2. Conhecer as espécies e suas aplicações terapêuticas.
3. Investigar os mecanismos de ação dos compostos bioativos presentes no veneno de animais.
4. Explorar as aplicações clínicas potenciais dos medicamentos derivados do veneno de animais em diferentes áreas da medicina.
5. Conservação das espécies e seus benefícios futuros.

1894

3. Metodologia

A metodologia deste estudo consistirá em uma revisão sistemática da literatura científica relacionada à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos extraídos de venenos de animais. Serão utilizadas bases de dados eletrônicas para identificar artigos relevantes publicados nos últimos anos. Serão selecionados estudos que abordem aspectos como propriedades farmacológicas, mecanismos de ação e aplicações clínicas dos compostos presentes no veneno de animais. Ano da pesquisa 2009 a 2024.

4. Justificativa

O veneno de animais é uma fonte rica em compostos bioativos que apresentam potencial terapêutico para o tratamento de uma variedade de doenças, incluindo câncer, dor crônica, distúrbios neurológicos e cardiovasculares. A pesquisa nessa área pode levar ao desenvolvimento de novos medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais em comparação com os tratamentos convencionais disponíveis atualmente. Além disso, a

investigação de medicamentos derivados de venenos de animais pode contribuir para a conservação e preservação dessas espécies, incentivando práticas sustentáveis de obtenção de materiais biológicos para fins terapêuticos.

5. INTRODUÇÃO

O veneno de animais, ao longo da história, tem sido amplamente reconhecido como uma substância perigosa e potencialmente letal. No entanto, nas últimas décadas, os pesquisadores têm explorado cada vez mais o potencial terapêutico dessas toxinas. O veneno das serpentes, aranhas, escorpiões e outros animais contém uma variedade de compostos bioativos que apresentam atividades farmacológicas interessantes, como analgésicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos e antitumorais. (PICOLO *et al.*, 2021).

A utilização de medicamentos derivados do veneno de animais representa uma abordagem inovadora no desenvolvimento de novas terapias. Esses compostos muitas vezes possuem estruturas únicas e mecanismos de ação diferenciados em comparação com os fármacos tradicionais, o que os torna alvos promissores para o tratamento de doenças complexas e de difícil manejo. Além disso, a diversidade de espécies animais que produzem venenos com propriedades terapêuticas oferece uma vasta gama de moléculas que podem ser exploradas para aplicações clínicas. (PICOLO *et al.*, 2021).

1895

Neste contexto, a pesquisa e desenvolvimento dos medicamentos extraídos do veneno de animais representam uma área multidisciplinar que envolve a colaboração entre biólogos, químicos, farmacologistas e médicos. Avanços recentes na compreensão da composição química e do modo de ação desses compostos têm impulsionado o desenvolvimento de novas terapias e aberto novas perspectivas no campo da medicina. No entanto, apesar do grande potencial dessas substâncias, ainda existem desafios significativos a serem superados, incluindo a identificação e caracterização de novos compostos, a otimização de métodos de extração e purificação, e a realização de ensaios clínicos para avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos derivados de venenos de animais. (PICOLO *et al.*, 2021).

5.1 Serpentes

Os viperídeos compreendem cinco gêneros distintos, sendo o *Bothrops jararaca* o mais relevante em termos médicos. A peçonha das serpentes consiste em uma complexa mistura

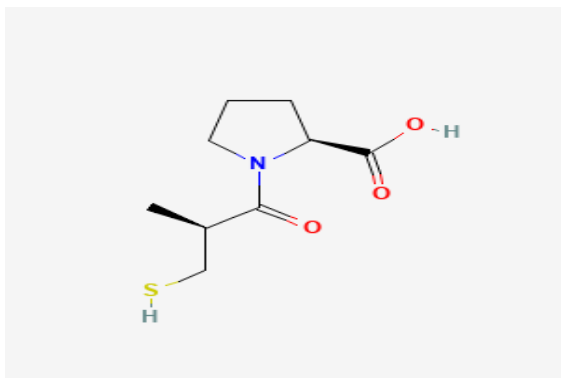
de substâncias, incluindo proteínas como serinoproteases e metaloproteases, que são responsáveis pela interrupção da coagulação sanguínea e pelos danos nos tecidos após a picada. Além disso, há enzimas proteolíticas que afetam a membrana basal do endotélio vascular e fatores de coagulação como fibrinogênio e fator Von Willebrand. Diversos componentes do veneno, como fosfolipases, cardiotoxinas, miotoxinas e crotamina, podem causar mionecrose. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011). Descoberto em 1975, graças à observação do efeito desse veneno sobre a pressão arterial de pacientes acidentados por essa espécie de serpente. Desenvolvido pela empresa Squibb dos EUA, o Captopril foi aprovado pela FDA em 1981 e é conhecido como uma droga de grande sucesso comercial. A descoberta do potencializador de bradicinina proveniente da peçonha de *Bothrops jararaca* na década de 60, apresentada na Figura 1, foi crucial para o desenvolvimento do Captopril, apresentado a molécula na Figura 2, o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina ECA e um dos medicamentos mais utilizados para tratar hipertensão e insuficiência cardíaca. (DOS SANTOS *et al.*, 2017).

Imagem 1: *Bothrops jararaca*



Fonte: Butantan (2022).

Imagem 2: Representação da Estrutura Química do Captopril



Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captopril>

A giroxina pertence ao grupo das enzimas trombina-símile, importantes serinoproteases, e foi isolada pela primeira vez do veneno de *Crotalus durissus terrificus* por Barrio, em 1961. A giroxina é uma substância derivada do veneno da *Crotalus durissus terrificus*, utilizada atualmente como selante de fibrina em cirurgias. Ela é semelhante à trombina e é segura, sem risco de transmitir doenças. É aplicada em diversas áreas cirúrgicas, como cardiovascular e torácica, para controlar sangramentos e manter a impermeabilidade dos tecidos. Além de reduzir o tempo de cirurgia e melhorar a recuperação pós-operatória, sua alta adesão a torna útil como complemento em suturas e na administração de medicamentos. Em casos de enxerto de pele após retirada de câncer, foi relatado nenhuma marca de cicatriz. (ERENO, 2009).

A Ancrod, também conhecida como Viprinex®, é uma enzima semelhante à trombina encontrada no veneno da serpente *Calloselasma rhodostoma* (víbora). Ela age como um agente que dissolve coágulos sanguíneos, reduzindo a viscosidade do sangue e promovendo a quebra de fibrina. Inicialmente, foi proposta para o tratamento de AVC isquêmico agudo, porém, após não demonstrar eficácia na fase III de testes clínicos em pacientes com isquemia, sua produção para uso humano em distúrbios de coagulação sanguínea foi descontinuada. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

5.2. Aracnídeos

Os aracnídeos, como aranhas e escorpiões, possuem peçonhas com uma variedade de compostos químicos, incluindo acilpoliaminas e peptídeos. As acilpoliaminas são responsáveis por paralisar rapidamente as presas, agindo em receptores de glutamato tanto em vertebrados quanto invertebrados, bloqueando a transmissão neuromuscular. Pesquisas sugerem que esses receptores de glutamato estão ligados a várias doenças neuronais, como Alzheimer e epilepsia. Experimentos indicam que as acilpoliaminas têm efeitos analgésicos quando bloqueiam receptores na medula espinhal. Além disso, análogos dessas substâncias mostraram ser eficazes na supressão de descargas epiléticas no hipocampo. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

Uma nova substância com potencial antitumoral foi desenvolvida a partir do veneno da aranha caranguejeira *Vitalius wacketi*, encontrada no litoral de São Paulo. Após mais de 20 anos de estudo, a substância foi sintetizada no laboratório do Butantan e purificada pelo

Einstein, removendo impurezas e amplificando seu efeito. Em testes *in vitro*, a substância foi capaz de eliminar células de leucemia. (TAVARES, 2024).

A síntese da substância, realizada pelo grupo do pesquisador Pedro Ismael da Silva Junior, permite obtê-la sem extrair o veneno do animal, tornando o processo mais rápido. Diferentemente de muitos medicamentos quimioterápicos, a nova substância mata as células tumorais por apoptose (uma morte programada) e não por necrose, assim não causa uma reação inflamatória, oferecendo um novo caminho promissor no tratamento do câncer. “A morte por necrose é uma morte não programada na qual a célula colapsa, levando a um estado inflamatório importante. Já no apoptose a célula tumoral sinaliza ao sistema imune que está morrendo, para que ele remova posteriormente os fragmentos celulares”, explica o pesquisador do Einstein Thomaz Rocha e Silva, responsável pelos testes de ação antitumoral. (TAVARES, 2024).

5.3. Anfíbios

A pele úmida, para as trocas gasosas, torna-se um local propício para a proliferação de microrganismos e, por isso, os anfíbios desenvolveram, evolutivamente como estratégia de defesa, a secreção de antimicrobianos pela pele, assim como a produção de outras toxinas para defesa contra predadores maiores. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

As secreções da *Phyllomedusa bicolor* têm efeitos complexos e diversos devido às várias toxinas presentes. Embora não estejam completamente compreendidos, estudos *in vitro* mostraram efeitos citotóxicos e antitumorais em diferentes células, propriedades antibacterianas e antiprotozoárias, além de afetar os receptores μ -opioides e a permeabilidade dos vasos sanguíneos e da barreira hematoencefálica. O "Ritual Kambo", praticado tradicionalmente por xamãs amazônicos, busca purificar o corpo, aumentar a força física e a resistência sexual, e afastar a má sorte, sendo usado por grupos de caçadores nativos da região sudoeste da Amazônia. (NOGUEIRA *et al.*, 2022).

Imagem 3: *Phyllomedusa bicolor*



Fonte: <https://herpeto.org/anuro/phyllomedusa-bicolor/>

Os anfíbios da família *Brachycephalidae* também possuem Tetrodotoxina na pele, similar aos peixes baiacus. Isso sugere que há potenciais novas fontes dessa substância para o desenvolvimento de medicamentos analgésicos. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

As tribos indígenas do oeste da Colômbia usavam o veneno de sapos *Phylllobates* para tornar seus dardos letais na caça. A toxina batracotoxina presente nesses sapos é extremamente potente, causando paralisia e até a morte de animais. Ela atua ligando-se a um canal específico nas células nervosas, resultando em uma alteração persistente na atividade elétrica dessas células. Segundo análises isso pode ter implicações no desenvolvimento de analgésicos, pois a batracotoxina parece inibir a transmissão do estímulo da dor. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

1899

5.4. Esponjas

A notável resistência das esponjas a bactérias e fungos levantou a suspeita da existência de componentes antibióticos. Como resultado, mais de 100 espécies foram identificadas como produtoras de substâncias antibióticas, incluindo alcaloides e fenóis, com eficácia contra bactérias tanto gram-negativas quanto gram-positivas. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

Outros alcaloides identificados em esponjas têm levado ao desenvolvimento de drogas com propriedades antivirais e anticancerígenas. Por exemplo, a Ara-A (Vidarabina) e Ara-C (Cibanira) são derivadas dos nucleosídeos esponouridina, que inibem a replicação

celular, e espongotimidina, que inibe a DNA polimerase viral, ambas extraídas de esponjas do Caribe. Medicamentos com alcaloides similares incluem o AZT (azidotimidina), o primeiro medicamento aprovado para o tratamento do HIV, o Aciclovir, usado contra herpes, e o Ara-C para leucemia (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

A citosina arabinosídeo (ara-C, Citarabina®) e a adenina arabinosídeo (ara-A, Vidarabina®) são fármacos com propriedades anticâncer e antivirais, respectivamente. A Ara-C é primariamente utilizada na terapia da leucemia aguda não linfoblástica, enquanto a ara-A é usada como colírio para tratamento de infecções oculares por Herpes simplex. Segundo Newman e Cragg, a descoberta dessas moléculas foi revolucionária, evidenciando pela primeira vez a existência de nucleosídeos naturais bioativos com açúcares distintos da ribose e da desoxirribose, gerando uma geração de nucleosídeos incomuns e não naturais com potencial terapêutico, incluindo o fármaco anti-HIV AZT (azidotimidina). (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2009).

O Halicondrina B, extraída da esponja japonesa *Halichondria okadai*, é um medicamento utilizado no tratamento do câncer e da asma. Outro composto tóxico com potencial para se tornar uma nova droga derivada de esponjas é a manoalida, que possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, atualmente em fase de ensaios clínicos como protótipo anti-inflamatório específico para o tratamento de psoríases (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

5.5. Peixes

Peixes podem causar acidentes em humanos de duas maneiras: através de peixes peçonhentos ou por ingestão. Algumas espécies acumulam toxinas como a tetrodotoxina (TTX) e a saxitoxina (STX), produzidas por organismos como bactérias, dinoflagelados e cianobactérias. Essas toxinas agem no sítio 1 dos canais para sódio, com ação bloqueadora. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

A tetrodotoxina, encontrada principalmente no baiacu, é uma das toxinas naturais mais potentes e é produzida por bactérias intestinais simbiotes. Este peixe é popular na culinária japonesa, conhecido como fugu, e seu consumo pode ser letal. A tetrodotoxina (TTX) também está presente em outros animais marinhos como o polvo de anéis azuis, sapos e salamandras que possuem uma relação simbiótica com as bactérias produtoras dessa toxina. A intoxicação por tetrodotoxina (TTX) causa sintomas como parestesia, náuseas,

descoordenação motora, hipotensão, dispneia, paralisia muscular, hipóxia, bradicardia e pode levar à morte por insuficiência respiratória. (JÚNIOR, OLIVEIRA, 2011).

Imagem 4: Baiacu

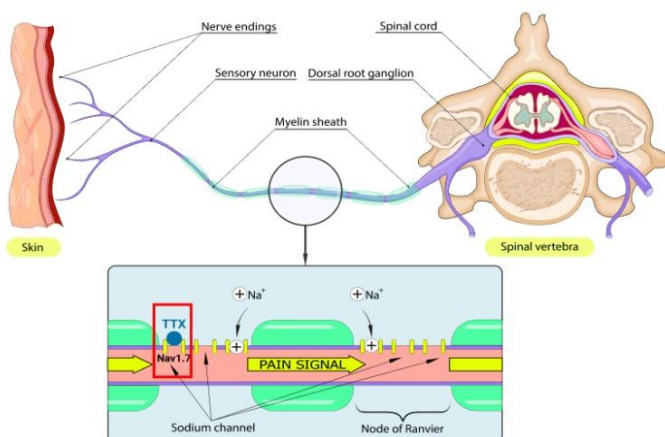


Fonte: Unesp

Atualmente, a empresa WEX Pharmaceuticals está desenvolvendo analgésicos à base de tetrodotoxina (TTX), como o Halneuron[®], para tratamento da dor neuropática e da dor associada ao câncer. Estudos clínicos demonstraram que o tetrodotoxina (TTX) pode reduzir significativamente a dor em pacientes com dor crônica e neuropática, oferecendo uma alternativa não opióide com um perfil de segurança aceitável. (GOLDLUST *et al.*, 2021).

1901

Imagem 5: Atuação do Halneuron[®]



Fonte: <https://wexpharma.com/demystifying-toxins-part-3-tetrodotoxin/>

CONCLUSÃO

Os princípios ativos extraídos do veneno de animais representam uma promissora e inovadora fronteira na biomedicina. A pesquisa e o desenvolvimento desses compostos bioativos têm demonstrado um potencial significativo para o tratamento de diversas condições médicas, desde hipertensão até dor crônica e câncer. A transformação de toxinas venenosas em terapias eficazes ilustra a engenhosidade da natureza e a capacidade humana de aproveitar essas moléculas para o bem-estar. No entanto, o caminho para a implementação clínica é repleto de desafios, incluindo a complexidade na extração, a síntese de toxinas e a necessidade de ensaios clínicos rigorosos. Além disso, a conservação da biodiversidade é crucial, pois muitas dessas espécies são ameaçadas. Em última análise, o sucesso contínuo nesse campo dependerá de uma abordagem interdisciplinar, integrando biologia, química, farmacologia e conservação ambiental. Com avanços contínuos, os medicamentos derivados de venenos animais podem revolucionar o tratamento de várias doenças, oferecendo novas esperanças e soluções para pacientes em todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

NUNES, A.A.P.; NASCIMENTO, M.M.; GOMES, M.S.R. **Composição da peçonha de serpente: ação das metaloproteases, serinoproteases e sua aplicação farmacológica / Composition of the snake venom: action of metaloproteases, serinoproteases and their pharmacological application.** *Jornal Interdisciplinar de Biociências*, v. 6, n. 1, p. 35-40, 1 out. 2021.

FREITAS, G. G. *et al.*, **Purification and Biological Properties of Raniseptins-3 and -6, Two Antimicrobial Peptides from *Boana raniceps* (Cope, 1862) Skin Secretion.** *Biomolecules*, v. 13, n. 3, p. 576, 1 mar. 2023.

YONAMINE-ASANUMA, C. M. UNIFESP. **Estudo dos mecanismos de ação da giroxina, uma serinoprotease do veneno da cascavel *Crotalus durissus terrificus*.** Repositorio.unifesp.br, 2012.

PESQUISA FAPESP **Veneno que cola. Enzima substitui sutura tradicional sem deixar cicatrizes.** Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/veneno-que-cola/>>. Acesso em: jun. 2024.

TAVARES, A. **Em pesquisa conjunta, Butantan e Einstein descobrem substância em veneno de aranha com potencial contra células de câncer.** Portal Butantan. São Paulo. 20/02/2024. Acesso em: jun. 2024.

SCHMIDT, T.T. *et al.*, **Acute and subacute psychoactive effects of Kambô, the secretion of the Amazonian Giant Maki Frog (*Phyllomedusa bicolor*): retrospective reports.** Scientific Reports, v. 10, n. 1, dez. 2020.

MACEDO, K.W.R. *et al.*, **Brazilian Theraphosidae: a toxicological point of view.** Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, v. 27, 2021.

PORTAL BUTANTAN. **Uma jararaca nada comum: conheça a maior causadora de acidentes com cobras do Brasil.** Disponível em: <<https://butantan.gov.br/bubutantan/uma-jararaca-nada-comum-conheca-a-maior-causadora-de-acidentes-com-cobras-do-brasil>>. Acesso em: jun. 2024.

COSTA-LOTUFO, L. V. *et al.* **Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico & perspectivas.** Química Nova, v. 32, n. 3, p. 703-716, 2009.

JÚNIOR, O. **Venenos e peçonhas animais: aplicações tecnológicas e Biopirataria.** www.academia.edu, 2011. Acesso em: jun. 2024.

DOS SANTOS, I.G.C.; FORTES-DIAS, C.L.; DOS SANTOS, M.C. **Aplicações farmacológicas dos venenos de serpentes brasileiras enfoque para *Crotalus durissus terrificus* e *Crotalus durissus ruruima*.** Scien Amaz, v. 6, n. 1, p. 42-53, 2017.

NOGUEIRA, T.A.C. *et al.*, **The Amazonian kambô frog *Phyllomedusa bicolor* (Amphibia: Phyllomedusidae): Current knowledge on biology, phylogeography, toxinology, ethnopharmacology and medical aspects.** Frontiers in Pharmacology, v. 13, p. 997318, 2022.

1903

GOLDLUST, S.A. *et al.* **Tetrodotoxin for Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Dose Finding Trial.** Toxins, v. 13, n. 4, p. 235, 25 mar. 2021.

WEX PHARMA. **About Halneuron.** Disponível em: <<https://wexpharma.com/technology/about-halneuron/>>. Acesso em: jun. 2024.

PICOLO, G. *et al.* **Das florestas tropicais sul-americanas para o seu dia a dia: uso clínico de toxinas animais e seus derivados.** Butantan.gov.br, 2021.